

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-510496

(P2002-510496A)

(43) 公表日 平成14年4月9日 (2002.4.9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 1 2 N 15/09	Z N A	A 6 1 K 39/21	4 B 0 2 4
A 6 1 K 39/21		39/39	4 C 0 8 5
39/39		A 6 1 P 31/18	4 H 0 4 5
A 6 1 P 31/18		C 0 7 K 7/00	
C 0 7 K 7/00		14/16	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 43 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-542462(P2000-542462)
 (86) (22) 出願日 平成11年4月1日(1999.4.1)
 (85) 翻訳文提出日 平成12年10月3日(2000.10.3)
 (86) 国際出願番号 P C T / E P 9 9 / 0 2 2 4 9
 (87) 国際公開番号 W O 9 9 / 5 1 7 5 0
 (87) 国際公開日 平成11年10月14日(1999.10.14)
 (31) 優先権主張番号 1 9 8 1 4 9 2 5 . 5
 (32) 優先日 平成10年4月3日(1998.4.3)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (D E)

(71) 出願人 グラクソ グループ リミテッド
 GLAXO GROUP LIMITED
 イギリス ミドルセックス ユービー6
 0 エヌエヌ グリーンフォード パークレ
 ー アベニュー グラクソ ウェルカム
 ハウス (番地なし)
 (71) 出願人 トーマス、ハラー
 THOMAS HARRER
 ドイツ連邦共和国エアランゲン、シュタイ
 ンネック、9
 (74) 代理人 弁理士 佐藤 一雄 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 細胞傷害性T細胞を誘導するための医薬

(57) 【要約】

本発明は配列 X 1 - Y - X 2 - D - D - X 3 を有するアミノ酸またはこのアミノ酸をコードする核酸を含有する化合物に関する [ここで、X 1 は選択される少なくとも1個のアミノ酸であり、Y はチロシンであり、X 2 はバリン、イソロイシンおよびロイシンからなる群より選択される1個のアミノ酸であり、D はアスパラギン酸であり、かつ、X 3 は少なくとも1個のその他の選択アミノ酸である (ただし、以下のアミノ酸: T L V L Q Y V D D L L L および I L V L Q Y V D D L L L (式中、T はトレオニンであり、V はバリンであり、I はイソロイシンであり、L はロイシンであり、かつ、Q はグルタミンである) は除く)]。本発明はまた、細胞傷害性T細胞を誘導し、このクラスの化合物を含有する医薬に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記配列を有するアミノ酸または該アミノ酸をコードする核酸を含んでなるか、またはそれからなる、化合物。

$X1 - Y - X2 - D - D - X3$

[前記配列中、

$X1$ = 少なくとも1個のいずれかのアミノ酸

Y = チロシン

$X2$ = バリン、イソロイシンおよびロイシンからなる群より選択される1個のアミノ酸

D = アスパラギン酸、および

$X3$ = 少なくとも1個のいずれかの付加的アミノ酸、である

(ただし、以下のアミノ酸配列: $LRVEYLDDR$ 、 $TLVLQYVDDL$
 LL および $ILVLQYVDDL$ (式中、 T = トレオニン、 V = バリン、 I = イソロイシン、 L = ロイシン、 Q = グルタミン、および R = アルギニンである) を除く)]。

【請求項2】

アミノ酸配列が9個のアミノ酸からなる、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

$X1$ が4または5個のアミノ酸からなる配列である、請求項1および2のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項4】

$X3$ が1または2個の付加的アミノ酸からなる配列である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

アミノ酸配列がペプチドの一成分である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

アミノ酸配列がタンパク質の一成分である、請求項1～5のいずれか一項に記

載の化合物。

【請求項7】

ペプチドまたはタンパク質が、リボペプチドまたはリボタンパク質、好ましくはトリパルミトイル-S-グリセリルシステイニル-セリル-セリンと結合している、請求項5または6に記載の化合物。

【請求項8】

ペプチドまたはタンパク質がリボソームまたはISCOM内に含まれている、請求項5～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

ペプチドまたはタンパク質がウイルスタンパク質と結合している、請求項5～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

ペプチドが、HIVウイルス様粒子、HIV gag 粒子、またはHBs抗原からなる群より選択される、請求項5～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

ペプチドが、可溶性ペプチド-HLA複合体として、好ましくはHLA-A2四量体として、存在する、請求項5～10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

ペプチドがリボソームと結合した可溶性ペプチド-HLA複合体として存在する、請求項5～11のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

ペプチドが抗原提示細胞、好ましくは樹状細胞、マクロファージ、B細胞、またはCD4+ T細胞、の一成分である、請求項5～12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

アミノ酸配列が以下のアミノ酸配列から選択される、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物。

IVIYQYVDDL (配列番号1)、IVICQYVDDL (配列番号2)、

IVIYQYIDDL (配列番号3)、IVICQYIDDL (配列番号4)、

ITIYQYVDDL (配列番号5)、ITICQYVDDL (配列番号6)、
ITIYQYIDDL (配列番号7)、ITICQYIDDL (配列番号8)、
IIIIYQYVDDL (配列番号9)、IIICQYVDDL (配列番号10)、
IIIIYQYIDDL (配列番号11)、IIICQYIDDL (配列番号12)、
MVIYQYVDDL (配列番号13)、MVICQYVDDL (配列番号14)、
MVIYQYIDDL (配列番号15)、MVICQYIDDL (配列番号16)、
VIYQYVDDL (配列番号17)、VICQYVDDL (配列番号18)、
VIYQYIDDL (配列番号19)、VICQYIDDL (配列番号20)、
LIYQYVDDL (配列番号21)、LICQYVDDL (配列番号22)、
LIYQYIDDL (配列番号23)、LICQYIDDL (配列番号24)、
TILQYVDDILL (配列番号25)、TICQYVDDILL (配列番号26)、
ILQYVDDIL (配列番号27)、ILQYIDDL (配列番号28)、
TIVQYVDDILL (配列番号29)、TIVQYIDDL (配列番号30)、
IVQYIDDL (配列番号31)、IVQYIDDL (配列番号32)、
ILVQYVDDIL (配列番号33)、ILVQYIDDL (配列番号34)、
IIIIQYVDDIL (配列番号35)、IIIIQYIDDL (配列番号36)、
ILIIQYVDDIL (配列番号37)、ILIIQYIDDL (配列番号38)、
VLYQYVDDL (配列番号39)、VLCQYVDDL (配列番号40)、
VLYQYIDDL (配列番号41)、VLCQYIDDL (配列番号42)、
(ここで、C = システイン、D = アスパラギン酸、I = イソロイシン、L = ロイ
シン、M = メチオニン、および Q = グルタミンである)。

【請求項15】

核酸配列がDNAまたはRNA配列である、請求項1～14のいずれか一項に
記載の化合物。

【請求項16】

核酸配列がプラスミドまたはウイルスベクター、好ましくは組換えワクシニア
ウイルス、アデノウイルス、またはレトロウイルスベクター、の成分である、
請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

核酸配列が細菌ベクター、好ましくは組換えBCGまたはサルモネラベクター、の一成分である、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

核酸配列が不活性化ウイルス、好ましくは不活性化HIVウイルス、の一成分である、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物を有効成分として含んでなる、医薬。

【請求項20】

ワクチン形態である、請求項19記載の医薬。

【請求項21】

多価ワクチンを含んでなる、請求項20記載の医薬。

【請求項22】

1種以上のサイトカインをアジュバントとして含んでなる、請求項19～21のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項23】

インターロイキン-2および/またはGM-CSFをアジュバントとして含んでなる、請求項19～22のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項24】

ウイルス、好ましくは変異型HIV、HIV-1、HIV-2、HTLV-IおよびHTLV-IIウイルス、もしくは変異型B型肝炎ウイルスによる感染、または細胞傷害性T細胞の誘導に応答する疾病、の予防または治療法であって、

下記配列のペプチドまたは該ペプチドをコードする核酸を含んでなる医薬の有効量を患者に投与することからなる方法。

$X1 - Y - X2 - D - D - X3$

(前記配列中、

$X1$ = 少なくとも1個のいずれかのアミノ酸、

Y = チロシン、

$X2$ = バリン(V)、イソロイシン(I)およびロイシン(L)からなる群

より選択される1個のアミノ酸、

D = アスパラギン酸、および

X 3 = 少なくとも1個のいずれかの付加的アミノ酸)。

【請求項25】

変異型ウイルスが逆転写酵素阻害剤耐性である、請求項24記載の方法。

【請求項26】

変異型ウイルスが、(−)-2', 3'-ジデオキシ-3'-チアシチジン [= 3TC (ラミブジン)]、(−)-(1S, 4R)-4-[2-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル]-2-シクロペンテン-1-メタノール [アバカビル]、2', 3'-ジデオキシイノシン [ジダノシン]、2', 3'-ジデオキシシチジン [ザルシタビン]、(−)-2'-デオキシ-5-フルオロ-3'-チアシチジン [= FTC]、に対して耐性である、請求項24または25記載の方法。

【請求項27】

ウイルス、好ましくは変異型HIV、HIV-1、HIV-2、HTLV-IおよびHTLV-IIウイルス、もしくは変異型B型肝炎ウイルスによる感染、または細胞傷害性T細胞の誘導に応答する疾病、の予防または治療用医薬の製造のための、下記アミノ酸配列または該ペプチドをコードする核酸の使用。

X 1 - Y - X 2 - D - D - X 3

(前記配列中、

X 1 = 少なくとも1個のいずれかのアミノ酸、

Y = チロシン (T)、

X 2 = バリン (V)、イソロイシン (I) およびロイシン (L) からなる群より選択される1個のアミノ酸、

D = アスパラギン酸、および

X 3 = 少なくとも1個のいずれかの付加的アミノ酸)。

【請求項28】

変異型ウイルスが逆転写酵素阻害剤耐性である、請求項27記載の使用。

【請求項29】

変異型ウイルスが、 $(-)-2', 3'$ -ジデオキシ- $3'$ -チアシチジン [= 3TC (ラミブジン)]、 $(-)-(1S, 4R)-4-[2\text{-アミノ-}6\text{-(シクロプロピルアミノ)-}9\text{H-プリン-}9\text{-イル}]-2\text{-シクロペンテン-}1\text{-メタノール}$ [アバカビル]、 $2', 3'$ -ジデオキシイノシン [ジダノシン]、 $2', 3'$ -ジデオキシシチジン [ザルシタピン]、 $(-)-2'$ -デオキシ- $5\text{-フルオロ-}3'$ -チアシチジン [= FTC]、に対して耐性である、請求項27または28記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の背景】

発明の分野

本発明は細胞傷害性T細胞を誘導するための化合物または医薬に関する。さらに本発明はHIV-1、HIV-2、HTLV-I、HTLV-IIのようなレトロウイルスに対するワクチン、ならびにB型肝炎のようなウイルスに対するワクチンに関する。

【0002】

背景技術

ある医薬による治療により細胞傷害性T細胞（CTL）が誘導され得ることが先行技術から知られている。特に、細胞傷害性T細胞はとりわけウイルス感染細胞を排除する。

【0003】

HIV感染の治療では、ウイルス酵素逆転写酵素阻害剤が使用される。临床上使用される1つの重要な逆転写酵素阻害剤としては、医薬3TCがある（これは（-）2'-デオキシ-3'-チアシチジンまたはラミブジンである）。しかしながらHIVは逆転写酵素のコドン194におけるメチオニンからイソロイシンまたはバリンへの変異によりこの医薬に対して耐性となる(PNAS 1993: 90: 5653-6)。また同変異によって1592U89（アバカビル）、ザルシタビン（DDC）、ジダノシン（DDI）、および2'-デオキシ-5-フルオロ-3'-チアシチジン（FTC）のような他の逆転写酵素阻害剤耐性ともなる。また他のウイルスはHIV逆転写酵素のような活性触媒中心に配列YMDDを含む逆転写酵素または類似のDNAポリメラーゼも有している。また、B型肝炎DNAポリメラーゼのYMDD配列におけるメチオニンからバリンへの変異は、B型肝炎ウイルスの3TC（B型肝炎ウイルスと闘わせるために使用する医薬）耐性を誘導する。

【0004】

後に公開された出願WO98/23755から、多発性硬化症の治療のための

以下のアミノ酸配列が知られている。

TLVLQYVDDLLLおよびILVLQYVDDLLL（前記配列中、T＝トレオニン、V＝バリン、I＝イソロイシン、L＝ロイシン、およびQ＝グルタミンである）

【0005】

【発明の概要】

本発明の目的は、ウイルス感染、特にHIVまたはB型肝炎感染の進行を効果的に妨げるか、または積極的に影響を与えるのに使用され得る医薬の入手を可能にすることである。この医薬は感染の予防（例えば予防ワクチンなど）および既に確立された感染の治療の双方に適すべきである。

【0006】

本発明の目的は請求項1の特徴により達成される。本発明の有用な具体例は、請求項2～29の特徴によるものである。

【0007】

本発明によれば、細胞傷害性T細胞の誘導のために以下の配列を有するアミノ酸またはこのアミノ酸をコードする核酸を含む、またはそれからなる化合物または医薬：

$X1 - Y - X2 - D - D - X3$

〔前記配列中、X1＝少なくとも1個のいずれかのアミノ酸、

Y＝チロシン、

X2＝バリン、イソロイシンおよびロイシンからなる群より選択される1個のアミノ酸、

D＝アスパラギン酸、および

X3＝少なくとも1個のいずれかの付加的アミノ酸、である

（ただし、以下のアミノ酸配列：LRVEYLDDR、TLVLQYVDDLLLおよびILVLQYVDDLLL（式中、T＝トレオニン、V＝バリン、I＝イソロイシン、L＝ロイシン、Q＝グルタミン、およびR＝アルギニンである）は除く）；

ならびに、ウイルス、好ましくは変異型HIV、HIV-1、HIV-2、H

TLV-IもしくはHTLV-IIウイルス、または変異型B型肝炎ウイルスによる感染、または細胞傷害性T細胞の誘導に应答した疾病の予防または治療法であって、下記の配列を有するアミノ酸またはかかるアミノ酸をコードする核酸を含んでなる医薬の有効量を投与することからなる方法：

$X1 - Y - X2 - D - D - X3$

(前記配列中、

$X1$ = 少なくとも1個のいずれかのアミノ酸、

Y = チロシン、

$X2$ = バリン(V)、イソロイシン(I)およびロイシン(L)からなる群より選択される1個のアミノ酸、

D = アスパラギン酸、および

$X3$ = 少なくとも1個のいずれかの付加的アミノ酸) ；

および/または、ウイルス感染、好ましくは変異型HIV、HIV-1、HIV-2、HTLV-I、HTLV-II、または変異型B型肝炎感染、または細胞傷害性T細胞の誘導に应答した疾病、の予防または治療用医薬の製造のための、下記のアミノ酸またはかかるアミノ酸配列をコードする核酸を含んでなる医薬の製造のための使用、が提供される。

$X1 - Y - X2 - D - D - X3$

(前記配列中、

$X1$ = 少なくとも1個のいずれかのアミノ酸、

Y = チロシン、

$X2$ = バリン、イソロイシンおよびロイシンからなる群より選択される1個のアミノ酸、

D = アスパラギン酸、および

$X3$ = 少なくとも1個のいずれかの付加的アミノ酸) 。

【0008】

【発明の具体的説明】

本発明の医薬は、特に変異型HIVウイルスに感染した細胞を破壊する細胞傷害性T細胞を誘導する。驚くことに本発明の配列はHLA-A2分子に結合でき

るT細胞エピトープを形成し、それらに対して特異的なT細胞受容体を誘導する。従って、3TCおよびアバカビルによる治療において発生するHIV変異体を特異的に標的化することができる。

【0009】

一つ態様によれば、ペプチドは9個のアミノ酸からなっている。X1は4または5個のいずれかの付加的アミノ酸の配列からなってもよく、X3は1または2個のいずれかの付加的アミノ酸からなってもよい。かかるアミノ酸配列は特に変異型HIVウイルスに対して、また他のウイルス、例えば、変異型B型肝炎ウイルスに対しても免疫化するのに適している。

【0010】

免疫化を目的とし、アミノ酸配列はペプチドまたはタンパク質の一成分であってもよい。このペプチドまたはタンパク質は、リポペプチドまたはリポタンパク質、好ましくはトリパルミトイル-S-グリセリル-システイニル-セリル-セリンと結合させてもよい。目的に応じて、ペプチドまたはタンパク質をリボソームまたはISCOM内に含ませてもよい（免疫刺激複合体）。しかしながらこのペプチドまたはタンパク質は、好ましくはHIVウイルス様粒子、HIVgag粒子、またはHBs抗原からなる群より選択されるウイルスタンパク質と結合させてもよい。

【0011】

このペプチドは可溶型のペプチド-HLA複合体として、例えば、HLA-A2四量体として存在することが好ましい。前記の複合体をリボソームと結合させてもよい。しかしながらこのペプチドは抗原を提示する細胞、好ましくは樹状細胞、マクロファージ、B細胞、またはCD4⁺T細胞の一部であってもよい。これについてはペプチドの細胞への外生的付加、および細胞内で発現されるタンパク質の内生的プロセッシングの双方によって達成され得る。

【0012】

本発明によれば、この医薬はインターロイキン-2および/またはGM-CSFのようなサイトカイン、または多価ワクチンをさらに含んでもよい。それが以下の配列の中からアミノ酸配列を選択することが特に有利であることが判って

いる。

【0013】

IVIQYVDDL (配列番号1)、IVICQYVDDL (配列番号2)、
 IVIQYIDDL (配列番号3)、IVICQYIDDL (配列番号4)、
 ITIQYVDDL (配列番号5)、ITICQYVDDL (配列番号6)、
 ITIQYIDDL (配列番号7)、ITICQYIDDL (配列番号8)、
 IIQYVDDL (配列番号9)、IIICQYVDDL (配列番号10)、
 IIQYIDDL (配列番号11)、IIICQYIDDL (配列番号12)、
 MVIQYVDDL (配列番号13)、MVICQYVDDL (配列番号14)、
 MVIQYIDDL (配列番号15)、MVICQYIDDL (配列番号16)、
 VIQYVDDL (配列番号17)、VICQYVDDL (配列番号18)、
 VIQYIDDL (配列番号19)、VICQYIDDL (配列番号20)、
 LIQYVDDL (配列番号21)、LICQYVDDL (配列番号22)、
 LIQYIDDL (配列番号23)、LICQYIDDL (配列番号24)、
 TILQYVDDILL (配列番号25)、TICQYVDDILL (配列番号26)、
 ILQYVDDIL (配列番号27)、ILQYIDDIL (配列番号28)、
 TIVQYVDDILL (配列番号29)、TIVQYIDDILL (配列番号30)、
 IVQYIDDIL (配列番号31)、IVQYIDDIL (配列番号32)、
 ILVQYVDDIL (配列番号33)、ILVQYIDDIL (配列番号34)、
 IIIQYVDDIL (配列番号35)、IIIQYIDDIL (配列番号36)、
 ILIQYVDDIL (配列番号37)、ILIQYIDDIL (配列番号38)、
 VLYQYVDDL (配列番号39)、VLCQYVDDL (配列番号40)、
 VLYQYIDDL (配列番号41)、VLCQYIDDL (配列番号42)、

(前記配列中、V=バリン、I=イソロイシン、L=ロイシン、M=メチオニン、C=システイン、およびQ=グルタミンである)。

【0014】

該核酸配列はDNAまたはRNA配列であってもよい。核酸配列はプラスミドまたはウイルスベクター、好ましくは組換えワクシニアウイルスもしくは組換えアデノウイルス、またはレトロウイルスベクター、の一成分であることができる

。また核酸配列はレトロウイルスベクターまたは弱毒レトロウイルスの一成分であってもよい。さらに核酸は細菌ベクター、好ましくは組換えBCGまたはサルモネラベクター、もしくは不活性化したウイルス、好ましくはHIVウイルスの一成分であってもよい。本発明によれば、医薬をT細胞またはT細胞受容体のex vivoにおける産生に使用してもよい。

【0015】

本発明のさらなる目的は、ウイルス感染、好ましくは変異HIV、HIV-1、HIV-2、HTLV-IもしくはHTLV-IIウイルス、または変異型B型肝炎ウイルスに関連する感染の予防または治療のための本発明の医薬の使用にある。またウイルスは(-)-2', 3'-ジデオキシ-3'-チアシチジン[3TC(ラミブジン)]、(-)-(1S, 4R)-4-[2-アミノ-6-(シクロプロピルアミノ)-9H-プリン-9-イル]-2-シクロペンテン-1-メタノール[アバカビル]、2', 3'-ジデオキシイノシン[ジダノシン]、2', 3'-ジデオキシシチジン[ザルシタピン]、(-)-2'-デオキシ-5-フルオロ-3'-チアシチジン[FTC]、に対して耐性の変異型ウイルスであってもよい。

【0016】

本発明の医薬の効力については例えば、試験結果のグラフ表示によって説明される。本明細書では図1~4が示される。

【0017】

【実施例】

図1では、ペプチドを1 μ g/mlの濃度で³⁵S-クロムで標識した自己EBV形質転換B細胞系統とともに1時間ブレインキュベートした。エフェクター-標的比15:1でクローンETMV1を添加して4時間後、上清を回収し、遊離したクロム量に基づいて特異的溶解を算定した。p17-ペプチドKIRLRPGGKを対照として用いた。図1から推測できるように、ペプチドVIYQYVDDL(配列番号1)、VIYQYVDDL(配列番号17)およびVIYQYIDDL(配列番号19)だけが認識され、それには逆転写酵素阻害剤に対する耐性変異が含まれている。野生型ペプチドVIYQYMDDLは認識されなかつ

た。

【0018】

図2に示される結果を得るため、本明細書に記載されるペプチドを⁵¹クロムで標識した自己EBV形質転換B細胞系統とともに示された濃度で1時間ブレインキュベートした。エフェクター-標的比5:1でクローンETMV1を添加して4時間後、上清を回収し、遊離したクロム量に基づいて特異的溶解を算定した。

【0019】

図3は、ペプチドVIYQYVDDL(配列番号17)の認識(=RT50M/V)について示す。それはHLA-A2に限定される。示された結果はペプチドおよび対照ペプチドを⁵¹クロムで標識した自己EBV形質転換B細胞系統、HLA-A2適合、またはHLA-A2陰性同種B細胞系統とともに10μg/mlの濃度で1時間ブレインキュベートすることにより得られた。エフェクター-標的比5:1でクローンETMV1を添加して4時間後、上清を回収し、遊離したクロム量に基づいて特異的溶解を算定した。抗体のCD8への添加により、溶解がHLAクラスIに限定されることが判った。

【0020】

図4に示された表は、クローンEB3による変異型ペプチドの認識について示す。この目的のため、示された濃度のペプチドを⁵¹クロムで標識した自己EBV形質転換B細胞系統とともに1時間ブレインキュベートした。エフェクター-標的比8:1または10:1でクローンEB3を添加して5時間後、上清を回収し、遊離したクロム量に基づいて特異的溶解を算定した。このクローンは非変異野生型HIV配列は認識するが、本発明の配列は認識しない。本発明の配列が新規なCTLエピトープであることが示される。

【0021】

【配列表】

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Glaxo Group Ltd.

5 Harrer Dr., Thomas

<120> Arzneimittel zur Induktion zytotoxischer T-Zellen

<130> 77673dm3

<140>

<141>

10 <150> DE 19814925.5

<151> 1998-04-03

<160> 42

<170> PatentIn Vers. 2.0

<210> 1

15 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 1

Ile Val Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 2

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 2

Ile Val Ile Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 3

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 3

Ile Val Ile Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 4

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 4

Ile Val Ile Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 5

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 5

Ile Thr Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 6

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 6

Ile Thr Ile Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 7

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 7

Ile Thr Ile Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 8

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 8

Ile Thr Ile Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 9

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 9

Ile Ile Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 10

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 10

Ile Ile Ile Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 11

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 11

Ile Ile Ile Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 12

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 12

Ile Ile Ile Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 13

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 13

Met Val Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 14

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 14

Met Val Ile Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 15

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 15

Met Val Ile Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 16

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 16

Met Val Ile Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1 5 10

<210> 17

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 17

Val Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1 5

<210> 18

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 18

Val Ile Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1 5

<210> 19

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 19

Val Ile Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

5

5 <210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

10 <223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 20

Val Ile Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

5

<210> 21

15 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 21

Leu Ile Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1

5

<210> 22

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 22

Leu Ile Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1

5

<210> 23

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 23

Leu Ile Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

5

<210> 24

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 24

Leu Ile Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

5

<210> 25

15 <211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 25

Thr Ile Leu Gln Tyr Val Asp Asp Ile Leu Leu

1 5 10

<210> 26

5 <211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 26

Thr Ile Leu Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu Leu

1 5 10

<210> 27

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 27

Ile Leu Gln Tyr Val Asp Asp Ile Leu

1

5

<210> 28

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 28

Ile Leu Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu

1

5

<210> 29

<211> 11

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 29

Thr Ile Val Gln Tyr Val Asp Asp Ile Leu Leu

1

5

10

<210> 30

5 <211> 11

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 30

Thr Ile Val Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu Leu

1

5

10

<210> 31

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 31

Ile Val Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu

1

5

<210> 32

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10

<400> 32

Ile Val Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu

1

5

<210> 33

15 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 33

Ile Leu Val Gln Tyr Val Asp Asp Ile Leu

1 5 10

<210> 34

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 34

Ile Leu Val Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu

1 5 10

<210> 35

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 35

Ile Ile Ile Gln Tyr Val Asp Asp Ile Leu

1 5 10

<210> 36

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 36

Ile Ile Ile Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu

1 5 10

<210> 37

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 37

Ile Leu Ile Gln Tyr Val Asp Asp Ile Leu

1 5 10

<210> 38

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 38

Ile Leu Ile Gln Tyr Ile Asp Asp Ile Leu

1 5 10

<210> 39

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

36

<400> 39

Val Leu Tyr Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1

5

<210> 40

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 40

Val Leu Cys Gln Tyr Val Asp Asp Leu

1

5

<210> 41

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

<400> 41

Val Leu Tyr Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

5

<210> 42

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Die Beschreibung von Künstliche Sequenz:Peptid

10 <400> 42

Val Leu Cys Gln Tyr Ile Asp Asp Leu

1

5

【図面の簡単な説明】

【図1】

CTLクローンETMV1によるCTLエпитープVIYQYVDDL（配列番号17）またはVIYQYIDDL（配列番号19）の認識および同クローンによる前記CTLエпитープVIYQYMDDLの非認識を示す図である。

【図2】

ペプチドVIYQYVDDL（配列番号17）およびVIYQYIDDL（配列番号19）の滴定中のETMV1クローンの特異的溶解を示す図である。

【図3】

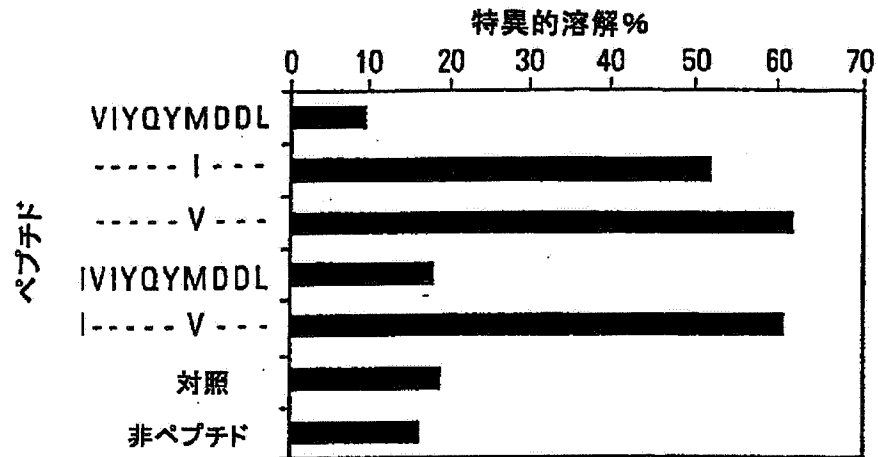
ペプチドVIYQYVDDL（配列番号17）の認識を示す図である。

【図4】

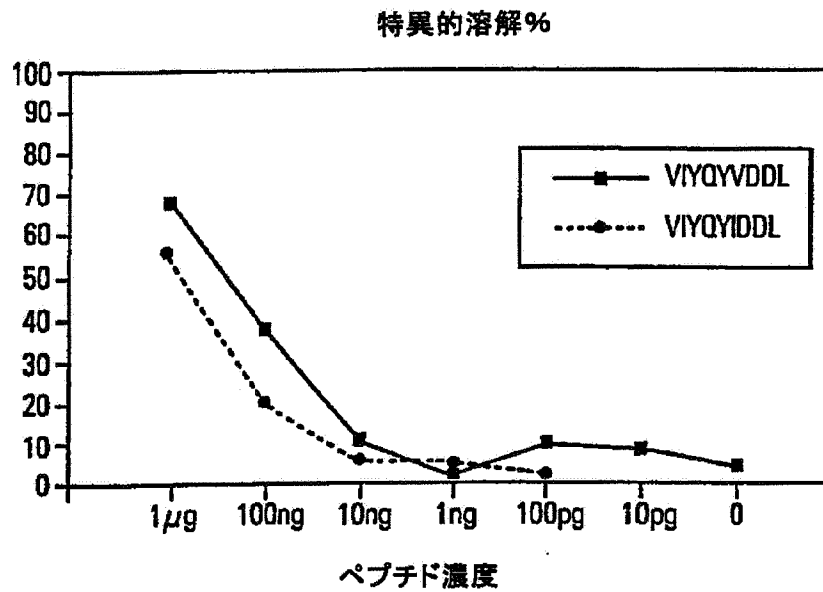
野生型配列VIYQYMDDLを認識するCTLクローンEB3によるペプチドVIYQYVDDL（配列番号17）およびVIYQYIDDL（配列番号19）の認識を示す図である。

9) の非認識を示す図である。

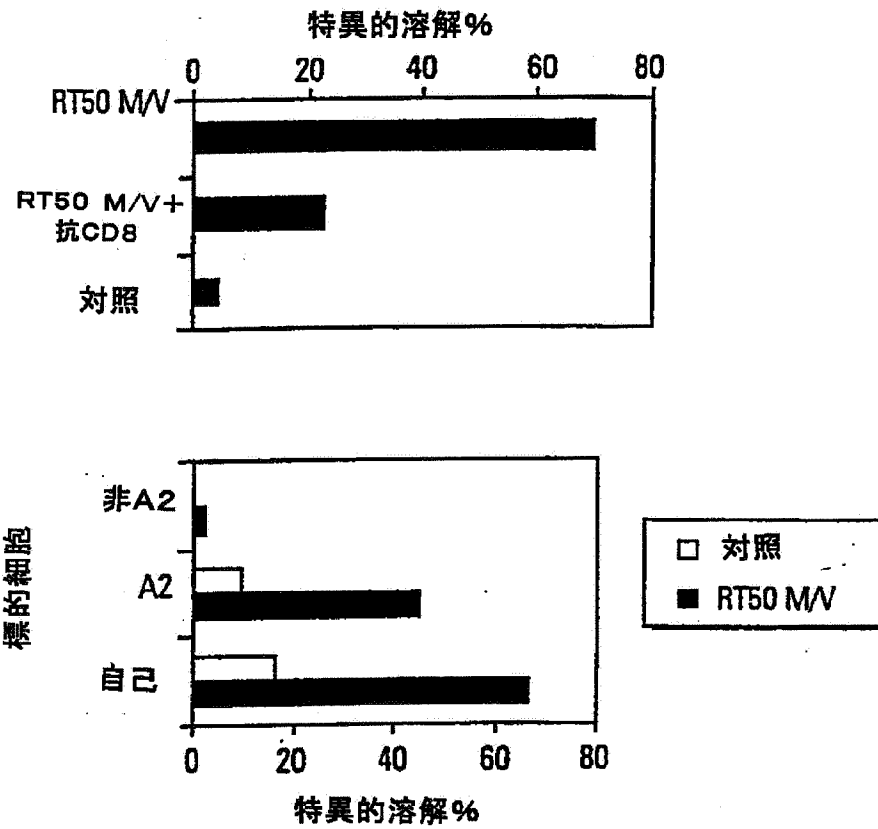
【 図 1 】



【 図 2 】



【 图 3 】



【 图 4 】

	特異的溶解%	
	BEI 100μmol	10μmol
VIYQYMDDL	64.9	57.3
--C-----	25.8	2
-----V---	1.9	0

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 99/02249

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C12N15/49 C12N15/54 C07K14/16 C12N9/12 A61K39/21
C12N15/63

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C12N C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TANIGAKI, NOBUYUKI ET AL: "The peptide binding specificity of HLA-B27 subtypes" IMMUNOGENETICS (1994), 40(3), 192-B, XP002111887 page 195, right-hand column, last paragraph - page 197, right-hand column, last paragraph; table 2	1-6,13
X	KOWALSKI, HEINRICH ET AL: "Patr-A and B, the orthologs of HLA-A and B, present hepatitis C virus epitopes to CD8+ cytotoxic T cells from two chronically infected chimpanzees" J. EXP. MED. (1995), 183(4), 1761-75, XP002111888 figure 3	1,6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) of which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 August 1999

Date of mailing of the international search report

01/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Fuhr, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/02249

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 14436 A (UNIV DUKE) 24 April 1997 (1997-04-24) page 28, paragraph 2; table IX	1,5,6, 19-21,24
A	WO 94 28871 A (ENDOCOR INC) 22 December 1994 (1994-12-22) claims; table I	1,5,6, 19-21,24
A	HARRIER, ELLEN ET AL: "Recognition of the highly conserved YMD0 region in the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase by HLA-A2-restricted cytotoxic T lymphocytes from an asymptomatic long-term nonprogressor" J. INFECT. DIS. (1996), 173(2), 476-9 , XP002112244 page 478, right-hand column, paragraph 1 - page 479, right-hand column, paragraph 1	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/02249

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 24-26
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claims Nos. 24-26 relate to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/02249

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9714436 A	24-04-1997	AU 7465696 A EP 0868196 A NO 961680 A	07-05-1997 07-10-1998 29-10-1996
WO 9428871 A	22-12-1994	AU 7101294 A	03-01-1995

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	FI	キーワード (参考)
C 07 K 14/16		C 12 N 15/00	Z N A A

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(71) 出願人 Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN, Great Britain

(72) 発明者 トーマス、ハラー
ドイツ連邦共和国エアランゲン、シュタインネック、9

Fターム(参考) 4B024 AA01 BA32 CA05 DA02 EA02
EA04 GA11 HA01 HA15 HA17
4C085 AA03 AA04 AA21 BA68 BA69
BA90 CC08 DD86 FF13 FF21
4H045 AA10 BA14 BA41 BA55 CA42
DA86 EA29 EA31